

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Philipps-Universität Marburg an der Lahn

Direktor: Prof. Dr. med. H. C. Friederich

**Vergleichende tierexperimentelle Untersuchungen über
die antiödematöse Wirkung von O- (β -Hydroxy-aethyl)-
rutosiden und Calciumdobesilat**

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades der Zahnheilkunde
des Fachbereichs Humanmedizin

der

Philipps-Universität Marburg/Lahn

vorgelegt von

Halvor Rother

aus Mönchengladbach

Marburg/Lahn 1974

Fotodruck: Erich Mauersberger, Marburg

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Philipps-Universität Marburg an der Lahn

Direktor: Prof. Dr. med. H. C. Friederich

**Vergleichende tierexperimentelle Untersuchungen über
die antiödematöse Wirkung von O- (β -Hydroxy-aethyl)-
rutosiden und Calciumdobesilat**

Inaugural-Dissertation

zur

**Erlangung des Doktorgrades der Zahnheilkunde
des Fachbereichs Humanmedizin**

der

Philipps-Universität Marburg/Lahn

vorgelegt von

Halvor Rother

aus Mönchengladbach

Marburg/Lahn 1974

Fotodruck: Erich Mauersberger, Marburg

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg am 10.12.1974

gedruckt mit Genehmigung vom Fachbereich

Dekan: Prof. Dr.med. H. Oepen

Referent: Prof. Dr.med. H.C. Friederich

Correferent: Prof. Dr.med.dent. H. Schnell

INHALTSVERZEICHNIS

=====

	Seite
Einführung in die Problematik	1
Material, Methode und Ergebnisse	8
1. Versuchsreihe	8
a) Versuchsaufbau	8
b) Material und Methodik	9
c) Ergebnisse	12
2. Versuchsreihe	14
a) Versuchsaufbau	14
b) Material und Methodik	14
c) Ergebnisse	17
3. Versuchsreihe	20
a) Versuchsaufbau	20
b) Material und Methodik	20
c) Ergebnisse	22
Diskussion	25
Zusammenfassung	36
Literaturverzeichnis	37



Einführung in die Problematik

=====

Das Ödem ist ein wichtiges Symptom sowohl im Bereich der inneren Medizin als auch der Dermatologie. HEGGLIN unterteilt die Ödeme in

1. Ödeme als Folge eines erhöhten hydrostatischen Druckes
2. Ödeme als Folge eines erniedrigten onkotischen Druckes
3. Ödeme als Folge einer Störung des Elektrolytstoffwechsels
4. Ödeme als Folge einer Capillarwandschädigung
5. Ödeme durch einen gestörten Lymphabfluß
6. Ödeme als Folge eines "Gewebefaktors".

Außerdem hebt HEGGLIN hervor, daß es noch Ödeme mit einem ungeklärten Mechanismus gibt (48).

Ödeme als Folge eines erhöhten hydrostatischen Druckes sind wohl am wichtigsten, insbesondere in der Dermatologie. Charakteristisch für diese Ödeme ist es, daß sie von der Körperlage abhängig sind. Am reinsten hat man einen derartigen Typ des Ödems bei der lokal bedingten Stauung wie sie insbesondere bei tiefen Venenthrombosen bzw. deren Folgezuständen vorkommt. Bei der akuten tiefen Venenthrombose ist das Ödem eines der wenigen,

häufig auch nur diskret ausgebildeten, Leitsymptome. Bei der chronisch venösen Insuffizienz in Folge einer postthrombotischen Veränderung der tiefen Venen ist das Ödem ebenfalls ein wichtiges Leitsymptom und gleichzeitig ein wichtiger pathogenetischer Faktor bei der Entstehung der übrigen Veränderungen des postthrombotischen Syndromes (82). Charakteristisch für diese Ödeme ist es, daß sie meistens streng einseitig sind. Außerdem finden sich meistens an dem selben Bein andere Zeichen eines tiefen Venenverschlusses wie beispielsweise eine sekundäre Varikosis, eine Haemosiderose, eine Dermatosklerose oder Ulcus cruris-Bildungen (82). Es muß jedoch betont werden, daß auch diese Fälle nicht selten durch eine Herzinsuffizienz kompliziert sind, so daß das Ödem in diesen Fällen teilweise eine Folge der Herzinsuffizienz und teilweise ein Effekt der lokalen Stauung im venösen System darstellt (78). Neben dieser Lokalstauung durch tiefe Venenthrombosen gibt es selbstverständlich auch andere Formen der Stauungsödeme wie sie beispielsweise bei Pfordaderaffektionen und bei der Leberzirrhose, auch bei gynäkologischen Prozessen im kleinen Becken oder bei Tumoren z.B. beim Prostatacarcinom, vorkommen.

Ebenfalls in die Gruppe der Stauungsödeme gehören die haemodynamischen Herzinsuffizienzen. Charakteristisch für diese Ödeme ist die Symmetrie sowie die Verbindung mit anderen Symptomen die auf eine Herzinsuffizienz hinweisen.

Eine weitere wichtige Gruppe von Ödemen sind

die Ödeme als Folge eines erniedrigten onkotischen Druckes. Besonders charakteristisch sind dafür die Ödeme beim nephrotischen Syndrom die durch eine Hypoproteinämie hervorgerufen sind. Eine derartige Hypoproteinämie kann unter Umständen auch bei schweren Hepatopathien vorkommen. Ähnliche Verhältnisse gelten schließlich auch für das bekannte Hungerödem. Auch bei schweren Verbrennungen kann es zu so hohen Proteinverlusten kommen, daß umfangreiche Ödeme auftreten. Hypoproteinämische Ödeme werden schließlich bei der exsudativen Enteropathie angegeben, die teilweise darauf beruhen dürfte, daß die Proteine bei Magen-Darm-Trakt-Erkrankungen in zu geringem Maß resorbiert werden, z.T. auch dadurch, daß sie in den Magen-Darm-Trakt aus dem Blut ausgeschieden werden (65, 66).

Ödeme als Folge einer Störung des Elektrolytstoffwechsels kommen beispielsweise bei der Glomerulonephritis haemorrhagica diffusa vor. Diagnostische Hinweise zur Abgrenzung von anderen Ödemformen ergeben die Blutdrucksteigerung sowie die pathologischen Urinsedimentbefunde bei der Glomerulonephritis. Es muß jedoch in Betracht gezogen werden, daß dabei wesentlich auch eine Capillarschädigung eine Rolle spielen könnte. Auch cardiale Ödeme werden in jüngster Zeit mit einer gestörten Kochsalzausscheidung in eine Verbindung gebracht. Schließlich sind auch in diesem Zusammenhang hypokaliämische Ödeme als Folge eines Laxantienabususes zu erwähnen. Zu diesen Formen ist es natürlich nötig, daß der Elektrolytstoffwechsel analysiert wird um eine exakte Diagnose stellen zu können.

Eine weitere Form sind die Ödeme als Folge einer Capillarwandschädigung. Wie bereits erwähnt, sind die nephritischen Ödeme evtl. in diesem Zusammenhang zu sehen. Es muß jedoch bedacht werden, daß auch die Stauungsödeme letzten Endes zu einer Capillarwandschädigung führen, die die letzte Noxe für die Entstehung des Ödems darstellt. Andere Formen des Ödems die durch eine Capillarwandschädigung zustande kommen, sind z.B. das traumatische Ödem oder auch das Ödem nach Hitze-einwirkungen. Vor allem TASAKI (90) ist es gelungen, mit einer speziellen Methode, die auch bei den vorliegenden Untersuchungen zur Anwendung kommt, nachzuweisen, daß die Durchgängigkeit der Gefäßwände bei diesen Formen des Ödems gesteigert ist. Eine ähnliche Form liegt auch bei dem Ödem vor, das sich in Operationsgebieten ausbildet und vielfach das Ergebnis plastisch-chirurgischer Eingriffe negativ beeinflusst. Schließlich handelt es sich letzten Endes auch um eine derartige Capillarwandveränderung bei der Plasma-inhibition des freien Hauttransplantates. Dafür wird ebenfalls die erhöhte Gefäßpermeabilität im Wundbett zum großen Teil verantwortlich gemacht. Schließlich gehören zu dieser Form auch die allergischen Ödeme, insbesondere das Quincke-Ödem, das in der dermatologischen Notfalltherapie eine wesentliche Rolle spielt, da es insbesondere bei einer Ausdehnung auf den Larynx zu lebensbedrohlichen Zuständen führen kann. Das Quincke-Ödem gehört in den Formenkreis der akuten bzw. chronisch-rezidivierenden Urticaria. Im Prinzip handelt es sich dabei um ähnliche Vorgänge wie

den Formenkreis der akuten bzw. chronisch-rezidivierenden Urticaria. Im Prinzip handelt es sich dabei um ähnliche Vorgänge wie bei der urticariellen Effloreszenz. Es muß in diesem Zusammenhang auch noch betont werden, daß sich derartige Effloreszenzen auch auf den Magen-Darm-Trakt erstrecken können (41, 48).

Ebenfalls gerade in der Dermatologie spielen durch die Störung des Lymphabflusses bedingte Ödeme eine wesentliche Rolle. Klassisch ist die Elephantiasis als Folge einer Filariasis bei der es zu einer ausgeprägten Ödembildung kommt (89). In der mitteleuropäischen Dermatologie sehr viel wichtiger sind natürlich die chronischen Lymphödeme, vielfach als Folge rezidivierender Erysipele. In jüngster Zeit haben die angiographischen Lymphgefäßdarstellungen darüber hinaus zeigen können, daß es auch Fehlbildungen im Bereich des Lymphsystems gibt, die zu Lymphödemem führen können, die vielfach auch bereits im Kindesalter auftreten. Schließlich muß auch noch hingewiesen werden auf das bekannte Ödem nach Bestrahlung axillärer Lymphknoten beim metastasierenden Mammakarzinom, das durch eine Verlegung der Lymphabflusswege zustande kommt. Ebenfalls in die Gruppe der lymphabflussbedingten Ödeme gehört das Syndrom nach NONNE - MEIGE - MILROY, bei dem es zu Handödemen kommt.

Nicht weiter hingewiesen werden soll in diesen Zusammenhang auf verschiedene seltene andere Formen des Ödems, deren kausale Ursache nicht restlos

geklärt ist. Hingewiesen werden muß aber noch auf eine andere dermatologisch wichtige Frage, nämlich auf das Problem, in welcher Weise das Ödem bei der Haemorrhoidenerkrankung eine wesentliche Rolle spielt. Möglicherweise führt die Stauung in den varikös erweiterten Haemorrhoidalgefäßen zu ähnlichen ödematösen Zuständen wie das beim Stauungs-ekzem der Beine der Fall ist.

Es ist selbstverständlich, daß die Therapie des Ödems möglichst die kausale Ursache desselben betreffen soll. So wäre es vollkommen sinnlos, etwa antiödematös wirksame und gefäßabdichtende wirksame Substanzen bei durch Herzinsuffizienz bedingten Ödemen oder bei nephritischen bzw. nephrotischen ausschließlich zur Anwendung bringen zu wollen. Es gibt jedoch zahlreiche Formen des Ödems, insbesondere im Bereich der Dermatologie, die einer kausalen Behandlung nicht zugänglich sind. Dazu gehören insbesondere die Folgezustände nach tiefen Venenthrombosen, die Haemorrhoidenerkrankung, das postoperative Ödem im Bereich von Operationswunden und das Quincke-Ödem das zumindest ebenfalls nur teilweise kausal behandelt werden kann. Praktisch den wichtigsten Raum nimmt die Behandlung der postthrombotischen Folgezustände und der Folgezustände bei Haemorrhoidenerkrankungen ein (40, 41, 42, 48, 65, 66, 78, 82, 89).

Da diese Erkrankungen in der Dermatologie eine außerordentlich große Häufigkeit aufweisen, haben sogenannte Venenpharmaka, d.h. Pharmaka die einen gefäßabdichtenden Effekt aufweisen (23, 27, 32

37, 93), eine wesentliche Bedeutung erlangt. Ganz besonders wichtig sind in diesem Zusammenhang die verschiedensten Rutosidpräparate. Bei den vorliegenden Untersuchungen soll als charakteristische Substanz für die Rutoside das O-(β -Hydroxy-aethyl)-rutosid ⁺⁾ zur Anwendung kommen, wobei es sich um eine hydroxyaethylierte Form des natürlichen Rutins handelt (16, 17). Dieses Präparat wurde deshalb gewählt, weil es sich dabei um eine verhältnismäßig wohldefinierte Substanz handelt, was nicht von allen anderen Rutosiden in der gleichen Weise behauptet werden kann. Außerdem wurde in jüngster Zeit als gefäßabdichtende Substanz das Calciumdobesilat ⁺⁺⁾ empfohlen. Das Calciumdobesilat hat in seiner chemischen Struktur nichts mit den Rutosiden zu tun und fällt somit völlig aus den bisher üblichen gefäßabdichtenden Pharmaka heraus. Die vorliegenden Untersuchungen verfolgen vor allem den Zweck, durch einen Vergleich der Wirksamkeit dieser beiden Pharmaka an verschiedenen tierexperimentellen Ödemmodellen zu zeigen, ob einem dieser Pharmaka prinzipielle Vorteile gegenüber dem anderen zukommen (2, 19, 21, 31, 60, 79, 80, 81, 88).

+) Venoruton (R)

Hersteller: Zyma Blaes AG München

++) Doxium (R)

Hersteller: Laboratoires OM Genf
in BRD Dexium ^(R) Delalande Köln

I. Material, Methode und Ergebnisse

=====

1. Versuchsreihe:

=====

Beeinflussung der Plasmainhibition des freien, autologen Vollhauttransplantates beim Meerschweinchen.

a) Versuchsaufbau

In der Zeit zwischen Operation und Ausbildung einer intakten Gefäßversorgung des Transplantates kommt es zur Plasmainhibition des Transplantatgewebes. Die vorliegenden Untersuchungen haben den Zweck, zu klären, ob die genannten Pharmaka das Ausmaß der Plasmainhibition beeinflussen können.

Bei der freien, autologen Vollhauttransplantation beim Meerschweinchen kommt es postoperativ zur erwähnten Plasmainhibition des Transplantatgewebes, die nach 2 - 3 Tagen ihren Höhepunkt erreicht und dann abklingt.

Für die Plasmainhibition spielen ursächlich die durch das Operationstrauma verursacht erhöhte Gefäßpermeabilität im Transplantatbett (39, 52) und die hypoxisch bedingte erhöhte Gefäßpermeabilität in den alten Transplantatgefäßen (12, 13, 39, 64) die entscheidende Rolle.

Es soll der Effekt von O-(β -Hydroxy-aethyl)-

rutosid und Calciumdobesilat auf die Plasmainhibition verglichen werden.

b) Material und Methodik

1. Operationsmethodik

Vor der Operation bekamen die Versuchstiere eine Vollnarkose (15 mg Nembutal ⁺)/kg Körpergewicht i.p. + Aether).

Im Bereich des Rückens wurden auf der linken Seite die Haare abrasiert und mit einem vorgefertigten Stempel ein kreisrundes, 7,6 cm² großes Hautareal markiert. Nun wurde das Vollhauttransplantat an der markierten Stelle vorsichtig herausgeschnitten ohne größere Gefäße zu tangieren. Der Panniculus carnosus wurde freipräpariert.

Nach Stillung der Blutung im Entnahmegebiet, wurde das Transplantat in umgekehrter Richtung ins Entnahmegebiet replantiert und mit Einzelnähten fixiert. Mit den teilweise langbelassenen Fadenenden wurde die Mullkompressse etwa 3 - 4 mm dick als Druckverband auf dem Transplantat gehalten. Der Druckverband blieb bis zum Ende der Versuche auf dem Transplantat.

⁺) Hersteller: Deutsche Abbott GmbH,
Ingelheim/Rhein

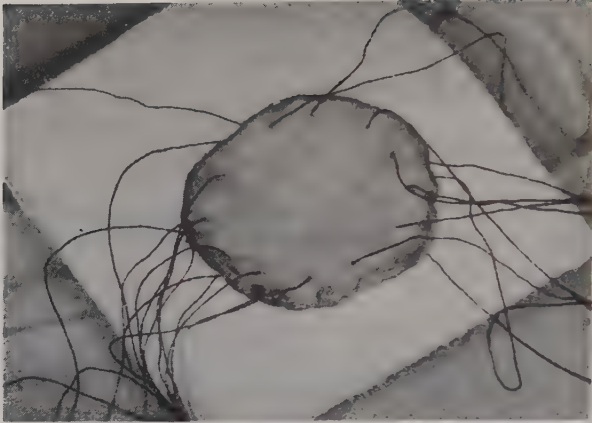


Abb. 1 : Unterseite eines Transplantates, das nach dem Abpräparieren des Panniculus carnosus mit Fixationsfäden versehen worden ist.

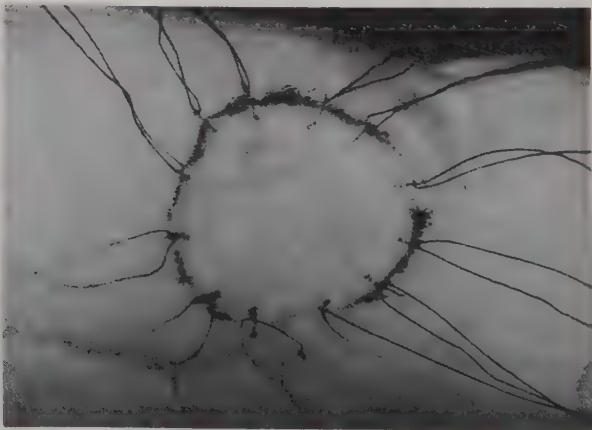


Abb. 2 : Das Transplantat nach dem Einnähen.

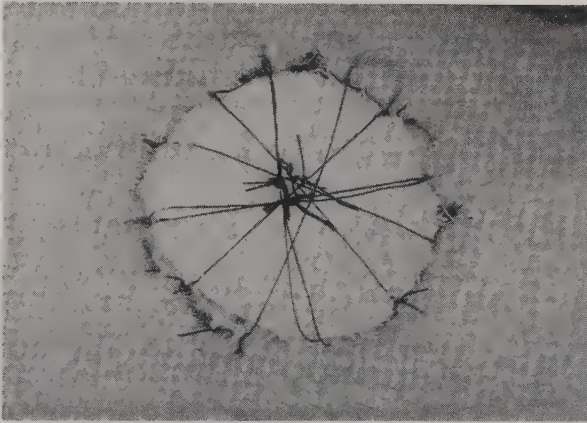


Abb. 3: Druckverband auf dem eingenähten Transplantat

2. Messung der Plasmainhibition

Um die Plasmainhibition zu bestimmen, wurde die Gewichtszunahme der Transplantate gemessen. Dazu war es nötig die Transplantate zu wiegen. Sie wurden umgekehrt auf ein Uhrglasschälchen gelegt und mittels einer Präzisionswaage wurde das Gewicht ermittelt. Während der Operation und 2 Tage nach der Operation wurden die Transplantate auf gleiche Weise gewogen.

3. Untersuchte Kollektive

Insgesamt wurden 57 männliche Meerschweinchen (Stamm: Pirbright White, Gewicht zum Zeitpunkt der Operation 280-520 g; Standarddiät) untersucht.

Kollektiv A: Es bestand aus 20 Tieren, die 50 mg HR = O-(β -Hydroxy-aethyl)-rutosid auf 2 ml verdünnt/kg Körpergewicht täglich erhielten.

Kollektiv B: Es umfasste 19 Tiere, die 50 mg CD = Calciumdobesilat auf 2 ml verdünnt/kg Körpergewicht täglich bekamen.

Kollektiv C: Diese 18 Tiere erhielten täglich 2 ml physiologische Kochsalzlösung/kg Körpergewicht.

Die Applikation der Pharmaka erfolgte bei allen Tieren i.p. in den genannten Dosierungen an den 2 der Operation vorausgehenden Tagen, am Tag der Operation und an dem der Operation folgenden Tag. Die Zusammensetzung der drei Kollektive war bezüglich des Tiergewichtes identisch. Die Versuche wurden nicht nacheinander, sondern bei allen drei Kollektiven gleichzeitig vorgenommen.

4. Statistische Auswertung

Die durchschnittlichen Gewichtszunahmen der Transplantate bei den drei Kollektiven wurden über den U-Test miteinander verglichen (77).

c) Ergebnisse

Die durchschnittlichen Gewichtszunahmen der Transplantate bei den drei Kollektiven sind Tabelle 1 zu entnehmen. Die statistische Berechnung zeigt, daß zwischen Kollektiv B (CD)

und Kollektiv C (physiologische Kochsalzlösung) ebenso ein signifikanter Unterschied vorhanden war ($\alpha = 1 \%$) wie zwischen Kollektiv A (HR) und Kollektiv C (physiologische Kochsalzlösung) ($\alpha = 5 \%$). Der in der vorliegenden Stichprobe nachgewiesene Unterschied zwischen den Kollektiven A (HR) und B (CD) erwies sich bei der statistischen Berechnung nicht als signifikant. Es muß betont werden, daß die absoluten Werte für die Gewichtszunahme der Transplantate nicht mit den früher bei anderen Tierkollektiven von GLOOR gefundenen Werten (39) verglichen werden dürfen, da diese Kollektive sich bezüglich des Tiergewichtes deutlich unterschieden.

Tabelle 1

=====

Durchschnittliche Zunahme des Transplantatgewichtes
in den ersten 2 Tagen nach der Operation (in g)

	N	M	s
Kollektiv A (HR)	20	0,0489	0,0366
Kollektiv B (CD)	19	0,0569	0,0310
Kollektiv C (Kochsalz)	18	0,0967	0,0654

N = Fallzahl, M = Mittelwert, s = Standardabweichung

2. Versuchsreihe

=====

Beeinflussung der durch ein Operationstrauma erhöhten Gefäßpermeabilität.

a) Versuchsaufbau

Postoperativ kommt es bei der autologen, freien Vollhauttransplantation beim Meerschweinchen zu einer durch das Operationstrauma bedingten Erhöhung der Gefäßpermeabilität im Wundbett (39, 52).

Diese kann durch Tuscheablagerungen in den Gefäßwänden und im umgebenden Gewebe 1 Stunde nach der Injektion einer kleinen Menge Tusche, die normalerweise in diesem Zeitraum aus den Gefäßen verschwindet, nachgewiesen werden (52, 90).

Die vorliegenden Untersuchungen sollen zeigen, ob die durch die Operation bedingte Erhöhung der Gefäßpermeabilität durch Calciumdobesilat verhindert werden kann. Frühere entsprechende Untersuchungen mit O-(β -Hydroxy-aethyl)-rutosid haben gezeigt, daß O-(β -Hydroxy-aethyl)-rutosid in der Dosierung von 50 mg/kg nicht in der Lage ist, diesen Effekt zu unterdrücken (39).

b) Material und Methodik

1. Operationsmethodik

Wie bei der ersten Versuchsreihe erhielten die zu operierenden Tiere zunächst eine Vollnarkose

(15 mg Nembutal ⁺)/kg Körpergewicht i.p. + Aether). Nun wurden die Rückenhaare auf der rechten Seite durch Rasur entfernt. Dann wurde mit einem geeigneten Stempel, von der Form eines gleichseitigen Dreiecks, mit der Kantenlänge von 1,5 cm das Entnahmegebiet gekennzeichnet. Bei sämtlichen Tieren wurde dieser markierte Hautlappen vorsichtig entfernt, damit der Panniculus carnosus unversehrt blieb. Dann wurde das Transplantat in veränderter Richtung wieder implantiert und an den Ecken mit einem Gewebekleber (Histoacryl N ^(R) ⁺⁺) fixiert.

2. Darstellung der Erhöhung der Gefäß-permeabilität

Zwei Tage nach der Operation wurde den Tieren 1 ml Tusche (Scribto ^(R) ⁺⁺⁺)/kg Körpergewicht intravital in den linken Herzventrikel injiziert. Sofort erfolgte eine Schwarzfärbung des ganzen Tieres, die im Laufe von einer halben Stunde stets völlig verschwand. Eine Stunde nach der Injektion wurde das Tier durch Nackenschlag getötet und der Panniculus zur Untersuchung entnommen.

3. Histologische Technik

Der Panniculus wurde mittels Nadeln auf einen

-
- ⁺) Hersteller: Deutsche Abbott GmbH,
 Ingelheim/Rhein
- ⁺⁺) Hersteller: B. Braun, Melsungen
- ⁺⁺⁺) Hersteller: Pelikan Werke G. Wagner,
 Hannover

Korken aufgespannt und in Neutralformalin 2 Tage fixiert. Die histologische Aufarbeitung erfolgte nach folgender Methode:

Nach der Fixierung der Panniculuspräparate werden sie gut ausgewaschen und mit H_2O_2 gebleicht. Dann werden die Präparate in steigendem Alkohol völlig entwässert und in Benzol übertragen. Nach 2 - 3 maligem Wechseln kommen sie in die Aufhellungsflüssigkeit. Die Aufhellungsflüssigkeit besteht in unserem Fall aus Wintergrünöl/Methylbenzoat 1:1.

Nachdem die Präparate in die Endflüssigkeit, in der sie auch eingeschlossen werden, übertragen sind, müssen unter der Luftpumpe die in ihnen enthaltenen Benzol- und Luftreste sorgfältig evakuiert werden.

Entsprechend den Angaben von TASAKI sowie KIKUCHI und OMORI (52) wurden die Tuscheablagerungen in und außerhalb der Gefäße beurteilt.

4. Untersuchtes Tierkollektiv

Zur Untersuchung kamen 5 männliche Meerschweinchen (Stamm: Pirbright White, Gewicht zum Zeitpunkt der Operation 340-449 g; Standarddiät). Sämtliche Tiere erhielten an den 2 der Operation vorausgehenden Tagen, am Operationstag und an dem darauffolgenden Tag täglich 50 mg Calciumdobesilat auf 2 ml/kg Körpergewicht i.p. verdünnt.

Bezüglich des Gewichtes zum Zeitpunkt der

Operation entsprechen sich alle 5 Versuchstiere nahezu vollständig. Die Versuche waren innerhalb weniger Tage abgeschlossen. Alle Tiere wurden gleichzeitig untersucht.

c) Ergebnisse

Bei den Tieren waren in einem meist nur geringen Ausmaß Tuscheablagerungen in und außerhalb der Gefäßwände im Transplantatbett nachweisbar. Einen entsprechenden Befund konnten wir nie erheben, wenn Panniculus carnosus-Präparate aus Kontrollgründen aus Arealen entnommen wurden, in denen vorher operiert worden war. Ein exakter quantitativer Vergleich mit entsprechenden, früher mit O-(β -Hydroxy-aethyl)-rutosid durchgeführten Versuchen erwies sich aus methodischen Gründen nicht als durchführbar (39).

Es bestand jedoch der Eindruck, daß die Gefäßpermeabilität nicht so deutlich erhöht war, wie bei den früheren Untersuchungen von GLOOR mit O-(β -Hydroxy-aethyl)-rutosid.

Abb. 4, 5, 6. 7 : Tuscheablagerung in und außerhalb
der Gefäßwände in Panniculus-car-
nosus-Vollpräparaten.

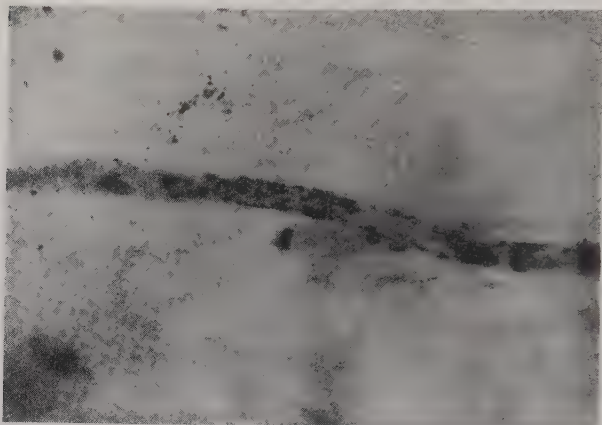


Abb. 4 : Tuscheablagerung im Präparat

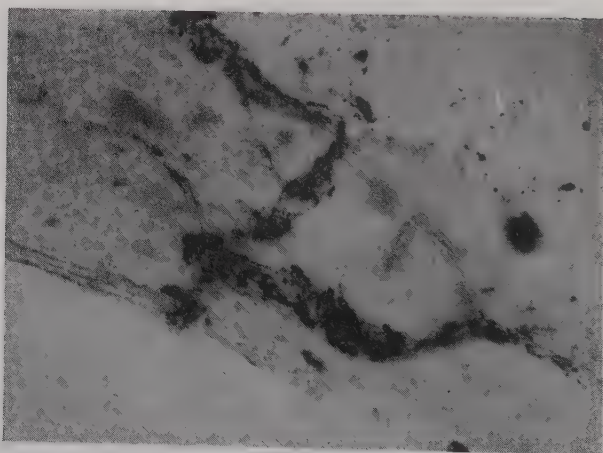


Abb. 5 : Tuscheablagerung im Präparat

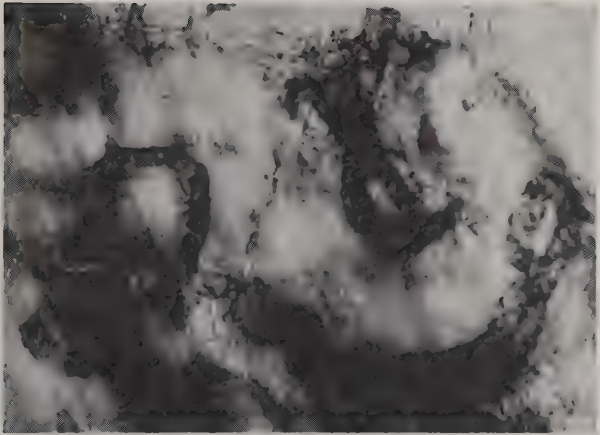


Abb. 6 : Tuscheablagerung im Präparat

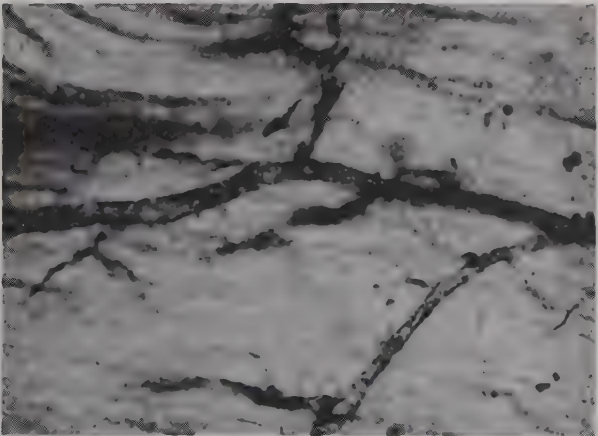


Abb. 7 : Tuscheablagerung im Präparat

3. Versuchsreihe

=====

Beeinflussung des akuten Stauungsödems am Rattenschwanz

a) Versuchsaufbau

Durch mechanisches Abbinden des Rattenschwanzes kann ein Stauungsödem erzeugt werden, wenn der Staudruck zwischen arteriellem und venösen Blutdruck liegt (61).

Die vorliegenden Untersuchungen sollen zeigen, ob durch Calciumdobesilat oder O-(β -Hydroxy-aethyl)-rutosid eine Reduktion dieses Ödems erzielt werden kann.

b) Material und Methodik

1. Erzeugung und Messung des Rattenschwanzödems

Für unsere Versuche bevorzugten wir den Rattenschwanz wegen seiner Form und seiner Gefäßstruktur. Die Erzeugung und die Messung des Rattenschwanzödems erfolgte entsprechend den Angaben von LUND et al (61).

Um die Ratte für unseren pharmakologischen Versuch verwenden zu können, also um den Schwanz vor und nach dem Setzen des Ödems zu messen, wurden die Versuchstiere mit Aether betäubt. Nun wurde die Schwanzwurzel des Versuchstieres mit einer Markierung versehen und der Rattenschwanzrauminhalt gemessen.

Die Messung wurde vorgenommen über die Messung der Wasserverdrängung. Dazu wurde für die 1. Messung, vor Setzen des Ödems, der Schwanz des Versuchstieres bis zur Markierung in den geeichten Meßzylinder gehalten. Über einen Überlauf konnte man in einem kleinen Meßzylinder unmittelbar den Rattenschwanzrauminhalt ablesen.

Nach dieser Messung wurde das Stauungsödem gesetzt. Der Rattenschwanz wurde dazu, genau an der Markierung, durch 10maliges Umwickeln mit Tesafilm abgebunden. Nun kamen die Versuchstiere in einen Spezialkäfig, der eigens für diese Versuche angefertigt wurde.

In diesen Käfigen war die Gewähr gegeben, daß die Ratten die Abbindung nicht lockern oder gar lösen konnten. Wir ließen die Abbindung genau 12 Stunden liegen.

Dann wurden die Versuchstiere aus den Spezialkäfigen genommen und erneut mit Aether anaesthetisiert. Jetzt wurde der Rattenschwanzrauminhalt erneut gemessen, indem man den Schwanz der Ratte bis zur Markierung in den Meßzylinder hielt. Die 2. Messung mit angelegtem Stauungsödem wurde genau wie die 1. Messung vorgenommen. Die Abbindung durch Tesafilm, die dadurch erzielte Kompression ist gut dosierbar und relativ gut meßbar.

2. Untersuchtes Kollektiv

Untersucht wurden 89 männliche Ratten (Stamm:

Wistar, Gewicht 192-395 g; Standarddiät).

Die Untersuchungen wurden wiederum an 3 Kollektiven vorgenommen.

Kollektiv A: 29 Tiere, die täglich 50 mg O-(β -Hydroxy-aethyl)-rutosid auf 2 ml verdünnt/kg Körpergewicht erhielten.

Kollektiv B: 30 Tiere, die täglich 50 mg Calciumdobesilat auf 2 ml verdünnt/kg Körpergewicht erhielten.

Kollektiv C: 30 Tiere, die täglich 2 ml physiologischer Kochsalzlösung/kg Körpergewicht erhielten.

Die Verabreichung erfolgte i.m. im Bereich des Schwanzansatzes an den beiden dem Experiment vorausgehenden Tagen und unmittelbar vor Anlage der Stauung. Die drei Kollektive waren bezüglich des Tiergewichtes nahezu identisch zusammengesetzt. Die Versuche wurden bei den drei Kollektiven gleichzeitig und in kurzer Zeit vorgenommen.

3. Statistische Auswertung

Die durchschnittlichen Volumenzunahmen der Rattenschwänze bei den drei Kollektiven wurden über den U-Test miteinander verglichen (77).

c) Ergebnisse

Die durchschnittlichen Volumenzunahmen der

Rattenschwänze bei den drei Kollektiven sind Tabelle 2 zu entnehmen. Die statistische Auswertung zeigt, daß keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Kollektiven nachweisbar sind. Die in der vorliegenden Stichprobe gemessenen Mittelwerte lassen es als unwahrscheinlich erscheinen, daß HR oder CD in der verwendeten Dosierung zu einer verminderten Ausbildung des Stauungsödems am Rattenschwanz führen.

Tabelle 2

=====

Durchschnittliche Zunahme des Rattenschwanzvolumens in den ersten 12 Stunden nach Abbinden des Rattenschwanzes

	N	M	s
Kollektiv A (HR)	29	0,87	0,57
Kollektiv B (CD)	30	0,93	0,51
Kollektiv C (Kochsalz)	30	0,76	0,59

N = Fallzahl, M = Mittelwert, s = Standardabweichung

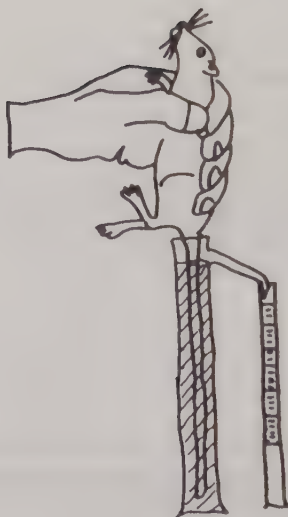


Abb. 8 : Die Technik der Messung des Volumens des Rattenschwanzes

II. D i s k u s s i o n

=====

Keine einheitlichen Gruppen von Wirkstoffen stellen die sogenannten "Venopharmaka" dar. Üblicherweise werden unter diesem Begriff Substanzen zusammengefaßt, die bei Venenerkrankungen angewendet werden; ihnen wird entweder eine selektive venentonisierende oder eine antiödematöse Wirkung oder beides zugeschrieben. Stoffe, wie z.B. Noradrenalin, die den Venentonus des ganzen Organismus beeinflussen, fallen nicht unter den Begriff Venopharmaka.

Mehrere Arbeiten befassen sich mit einem halbsynthetischen Wirkstoffkomplex, bei dem die 4 phenolischen Gruppen des natürlich vorkommenden Flavonolglykosids Rutin zur Erzielung besserer Wasserlöslichkeit und Resorbierbarkeit teilweise oder ganz mit Hydroxyaethylgruppen veräthert wurden [O-(β -Hydroxy-aethyl)-rutosid = HR], dieser Komplex enthält zu ca. 60 % die dreifach hydroxyaethylierte Form.

In unseren Versuchen verglichen wir die weithin bekannten Wirkungen des O-(β -Hydroxy-aethyl)-rutosid = HR mit denen des Calciumdobesilat = CD, was in neuerer Zeit als Venopharmaka mit gleicher Indikation auf den Markt gebracht wurde.

Was die Toxizität betrifft, so zeigt im Vergleich mit Rutin das O-(β -Hydroxy-aethyl)-rutosid bei der Ratte und beim Meerschweinchen geringere akute und chronische Schäden. Auch bei Dauerversuchen mit Ratten über 90 Tage bei täglicher Applikation von 2,85 g O-(β -Hydroxy-aethyl)-rutosid/kg Körpergewicht ergaben keine Unterschiede bezüglich Körpergewicht, Allgemeinzustand, Blutstatus und Sektionsbefund gegenüber unbehandelten Tieren.

Nach extrem hohen Dosen von Calciumdobesilat kommen bei Ratten und Mäusen Atemstillstand, Verlust des Steilungsreflexes und Muskelschlaffheit zur Beobachtung. Bei den Tieren, die sich erholen, verschwindet dieses Bild nach einigen Minuten und es tritt eine vorübergehende Hyperpnoe ein. Der Tod tritt als Folge des Atemstillstandes ein. Bei Autopsie werden keine Veränderungen in den Organen gefunden. Als chronische Schäden wurde Pyelonephritis beobachtet. Bei niedrigen Dosen ist das Calciumdobesilat sehr verträglich und führt zu keinen Krankheitssymptomen.

Beim Menschen ist eine ausgezeichnete Verträglichkeit des O-(β -Hydroxy-aethyl)-rutosids bekannt. Toxische Wirkungen bei Überdosierung kennen wir nicht. Nur selten sind Unverträglichkeitserscheinungen beobachtet worden. Dabei treten Übelkeit, Erbrechen und Quaddel-

bildung im Gesicht auf. Nach weiterer Gabe des Präparates verschwanden diese Symptome in den meisten Fällen. Nach den klinischen Erfahrungen fehlen auf das Calciumdobesilat zurückzuführende Nebenerscheinungen. Es traten in wenigen Fällen Magenschmerzen, Übelkeit, Schwindel, paradoxe Beinschmerzen, Palpitation und Oligurie auf, die jedoch schnell verschwanden.

Daß es sehr schwierig ist, den Venentonus exakt zu bestimmen, hat FELIX (22, 23) eingehend dargestellt. Von einem Venopharmakon wäre aber keine allgemeine, sondern eine isolierte Wirkung auf die Haut-, Leit- und Muskelvenen, besonders in den unteren Extremitäten zu verlangen, was kaum erreichbar sein dürfte. Es ist verständlich, daß sich deshalb die experimentellen Untersuchungen nicht so sehr mit dem Venentonus, der venösen Kapazität und dem venösen Rückstrom befassen; sie beschäftigen sich vielmehr hauptsächlich mit der Ödemprophylaxe und der Kapillarwirkung dieser Wirkstoffe, wie auch der Verhinderung von Gefäßschädigungen bei bestimmten Ödemen und Entzündungsmodellen (GLOOR 37).

Die wichtigste pharmakologische Wirkung von O-(β -Hydroxy-aethyl)-rutosid und Calciumdobesilat ist die protektiv antiödematöse (23, 27, 37).

Durch subkutane Injektion von 500 mg O-(β -

Hydroxy-aethyl)-rutosid/kg Körpergewicht kann die Ausbildung eines Stauungsödems am Rattenschwanz gehemmt werden. Selbst, wenn der Wirkstoff erst 6 Stunden nach Anlage einer Stauung appliziert wird, tritt ein Hemmeffekt noch in Erscheinung, so stellte LUND fest (61).

Bei Stauungsversuchen an den hinteren Extremitäten von Katzen zeigt sich, daß die Wirkung nur begrenzt ist. Durch intraarterielle Gabe von 10 mg O-(β -Hydroxy-aethyl)-rutosid/kg Körpergewicht (23) 1 Stunde vor Anlage der Stauung kann die Entstehung eines venösen Stauungsödems bis zu 30 mm Hg bei 8 von 11 Tieren gegenüber den unbehandelten Seite eindeutig reduziert werden. FELIX hat jedoch nachgewiesen, daß bei Übersteigen des Staudrucks über 60 mm Hg kein Unterschied zur Kontrollseite mehr festzustellen ist (22,23).

Durch intraperitoneale Injektion von Dextran (44, 45) lassen sich nicht entzündliche Ödeme provozieren. Es zeigen sich in den Endothelien der Kapillaren besonders im Bereich des venösen Schenkels Veränderungen, die sich nach intravenöser oder oraler Gabe von O-(β -Hydroxy-aethyl)-rutosid deutlich beeinflussen lassen. Vor allem die Veränderungen an den Endothelzellen selbst werden durch das Medikament positiv beeinflusst. Hier kommt deutlich zum Ausdruck, daß die Wirkung von O-(β -Hydroxy-aethyl)-rutosid einen ausgesprochen protektiv

antiödematösen Charakter aufweist (44, 45).

Beim postichämischen Ödem (61) wirken außer den stauungsbedingten Faktoren noch andere mit.

Aber auch hier läßt sich ein solches Ödem am Rattenschwanz signifikant verringern, wenn den Tieren 2 mal täglich 500 mg O-(β -Hydroxy-aethyl)-rutosid/kg Körpergewicht subcutan injiziert werden. Auch, wenn die O-(β -Hydroxy-aethyl)-rutosid-Gabe erst 24 Stunden nach der auslösenden Adrenalin-Eryotamin-Injektion erfolgt, kann das Ödem noch reduziert werden (LUND 61).

Ganz ähnlich war die Wirkung von O-(β -Hydroxy-aethyl)-rutosid auf experimentell entzündliche Ödeme und beim Phospholipaseödem (8, 9, 46).

Zu entsprechenden Ergebnissen führten am Menschen Untersuchungen am Stauungsödem (24, 25, 26, 27, 67, 76) am postoperativen (32) und am posttraumatischen (93) Ödem. Dem entspricht auch eine Wirkung von O-(β -Hydroxy-aethyl)-rutosid auf die Gefäße. Eine Steigerung der Kapillarresistenz bedeutet beim Menschen eine Verfestigung der Kapillarwand. Um diesen Effekt experimentell zu prüfen erfolgten abgestufte Unterdruckversuche nach dem Schröpfkopfprinzip an verschiedenen Körperstellen. Diese zahlreichen Versuche bestätigen, daß O-(β -Hydroxy-aethyl)-rutosid die Kapillarresistenz heraufsetzt.

GERLACH 1968 (34) konnte nach einmaliger intravenöser Injektion von 500 mg O-(β -Hydroxy-aethyl)-rutosid eine mindestens 48 Stunden anhaltende Erhöhung der Kapillarresistenz nachweisen. Auch über längere Zeit verabreichte GERLACH täglich 500 mg O-(β -Hydroxy-aethyl)-rutosid intravenös. Bis zum 11. Tag kam es darauf zu einer kontinuierlichen Erhöhung der Kapillarresistenz. Auch bei oraler Verabreichung von O-(β -Hydroxy-aethyl)-rutosid war eine deutliche Steigerung der Kapillarresistenz festzustellen. Entsprechend verliefen die Versuche anderer Autoren, z.B. PARROT (71). Er kam zum gleichen Resultat.

Aber dennoch sollten die Ergebnisse kritisch gewertet werden. Die Vergleichsmessungen unterscheiden sich und weichen erheblich voneinander ab. Darum wird wiederholt darauf hingewiesen, daß die Aussagekraft dieser Kapillarresistenzbestimmungen sehr begrenzt ist.

Von einer mechanischen Belastungsprobe, wie der Prüfung der Kapillarresistenz, ist die Untersuchung der Kapillarpermeabilität streng zu unterscheiden. GERLACH 1968 (34) bestätigte die Ergebnisse der früheren Untersuchungen von WISMER (92) mit dem Landis-Test mit einer modifizierten Methodik. Bei einer Dosierung von täglich 500 mg O-(β -Hydroxy-aethyl)-rutosid i.v. nahm der erhöhte Flüssigkeitsverlust im Stauungsversuch um etwa 70 % ab;

auch der Proteinverlust verringerte sich in der gleichen Größenordnung. Diese Messungen wurden 7 Tage nach Beginn der Therapie vorgenommen (1, 28, 30, 33, 34, 47, 49, 50, 69, 71, 91, 92).

Außerdem ist eine Gefäßschutzwirkung von O-(β -Hydroxy-aethyl)-rutosid bei Einwirkung verschiedener Noxen möglich (5-7, 20, 44-46, 53, 54, 56, 57, 69, 70, 72). Im Vordergrund stehen dabei Röntgenschädigungen.

Folgende Veränderungen machen sich bei Bestrahlung mit schnellen Elektronen bemerkbar: Eine Hyperämie, die dosisabhängig ist; eine vermehrte Flüssigkeitsausschwemmung in das Interstitium, ein erhöhter Leukocyteneinstrom und eine ödematöse Aufquellung der Kapillarendothelzellen. Wenn man O-(β -Hydroxy-aethyl)-rutosid gibt, treten diese Erscheinungen nicht so stark auf. Die obere Grenze liegt bei 3000 R. Darüber ist kaum eine Schutzwirkung zu beobachten.

Im Tierversuch wird auch eine ähnliche Schutzwirkung durch β -Iminopropionitrile hervorgerufenen Retinopathie erzielt, die als Modell der diabetischen Angiopathie dient. Weiterhin sprechen Untersuchungen von HARPER (47) für eine Kapillarschutzwirkung. Er bestätigte, daß O-(β -Hydroxy-aethyl)-rutosid die Kapillarresistenz der skorbutischen Ratte erheblich steigert.

Die wichtigste Wirkung des O-(β -Hydroxy-aethyl)-rutosid ist, wie schon gesagt, die Ödemschutzwirkung. Die antiödematöse Wirkung und die Verringerung der pathologisch erhöhten Kapillarpermeabilität stehen in nahem Zusammenhang miteinander. Die anti-ödematöse Wirkung wurde sorgfältig in klinischen Versuchen am Menschen von FISCHER (26) nachgewiesen. Auch bei kosmetischen Gesichtsoperationen wurde von NEIS bei peroraler Gabe von O-(β -Hydroxy-aethyl)-rutosid eine antiödematöse Wirkung sichergestellt.

Auf der anderen Seite haben tierexperimentelle Untersuchungen gezeigt, daß die im Stauungsödem antiödematöse Wirkung nur so lange deutlich ist, bis eine Höchstgrenze des Staudruckes überschritten wird (22). Auch klinische Erfahrungen bestätigen, daß man nicht jedes Ödem durch O-(β -Hydroxy-aethyl)-rutosid beseitigen kann. Am Modell der postoperativ gesteigerten Gefäßpermeabilität konnte gezeigt werden, daß O-(β -Hydroxy-aethyl)-rutosid auch nicht bei allen tierexperimentellen Versuchen die Gefäßpermeabilität vollständig normalisieren kann (39).

Auch für Calciumdobesilat wird eine anti-ödematöse Wirkung angenommen. Es fehlen dafür allerdings bisher tierexperimentelle Belege. Lediglich am menschlichen Stauungs-

ödem könnte der Beweis für einen antiödematösen Effekt geführt werden (4, 19, 60, 88). Außerdem gibt es Untersuchungen die einen Effekt auf die Gefäßwände wahrscheinlich machen. So wird bei Meerschweinchen eine Verminderung der durch Histamin und Bradykinin hervorgerufenen verstärkten Kapillarpermeabilität und eine Verbesserung der bei Vitamin-C-armer Diät gesteigerten Kapillarfragilität beschrieben (51). Beim Menschen konnte eine Verminderung der Kapillarpermeabilität und eine Verbesserung der Kapillarfragilität durch Calciumdobesilat nachgewiesen werden (21, 31, 79-81).

Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen frühere eigene Befunde (39) die zeigten, daß die Plasmainhibition des autologen freien Vollhauttransplantates beim Meerschweinchen durch O-(β -Hydroxy-aethyl)-rutosid reduziert werden kann. Sie machen darüberhinaus deutlich, daß auch Calciumdobesilat eine signifikante Reduktion der Plasmainhibition bewirkt. Sie sind somit als tierexperimenteller Beweis für eine antiödematöse Wirkung von Calciumdobesilat anzusehen; die in der vorliegenden Stichprobe gemessenen unterschiedlichen Mittelwerte lassen wegen des fehlenden statistischen Nachweises eines Wirkungsunterschieds keine Rückschlüsse auf eine unterschiedliche Wirkungsintensität der beiden Substrate zu.

Bei eigenen früheren Untersuchungen mit O-(β -Hydroxy-aethyl)-rutosid konnte gezeigt werden, daß O-(β -Hydroxy-aethyl)-rutosid die Steigerung der Gefäßdurchlässigkeit im Gefolge eines Operationstraumas nicht völlig verhindern kann (39). Das gleiche muß nach den vorliegenden Ergebnissen auch von Calciumdobesilat angenommen werden. Es besteht zwar der Eindruck, daß die Gefäßpermeabilität bei den mit Calciumdobesilat behandelten Tieren nicht so deutlich ausgeprägt war wie bei den früher mit O-(β -Hydroxy-aethyl)-rutosid behandelten Tieren. Exakte quantitative Vergleiche erschienen jedoch aus methodischen Gründen nicht möglich.

LUND et al (61) fanden durch O-(β -Hydroxy-aethyl)-rutosid eine signifikante Reduktion des Rattenschwanzödems bei extram hoher Dosierung. Die vorliegenden Untersuchungen lassen bei der angewendeten relativ niedrigen Dosierung keinen derartigen Effekt von O-(β -Hydroxy-aethyl)-rutosid erkennen. Es ist dementsprechend eine Dosisabhängigkeit der Wirkung von O-(β -Hydroxy-aethyl)-rutosid bei diesem Modellversuch anzunehmen. Auch für Calciumdobesilat ist bei der angewendeten Dosierung keine Reduktion des Rattenschwanzödems wahrscheinlich zu machen.

Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung von O-(β -Hydroxy-aethyl)-rutosid und Calciumdobesilat auf das menschliche Stauungsödem

wurden in jüngster Zeit von BOPP (3) vorgenommen. Dieser Autor konnte einen protektiv antiödematösen Effekt von O-(β -Hydroxy-aethyl)-rutosid nachweisen, während der statistische Beweis für einen entsprechenden Effekt von Calciumdobesilat nicht geführt werden konnte. Es wurde dabei allerdings eine Dosierung von 500 mg O-(β -Hydroxy-aethyl)-rutosid einer Dosierung von 250 mg Calciumdobesilat gegenübergestellt.

Im Gegensatz zu diesen Untersuchungen erbringen unsere Ergebnisse den Beweis für eine antiödematöse Wirkung sowohl von O-(β -Hydroxy-aethyl)-rutosid als auch von Calciumdobesilat im Tierversuch. Bei den vorliegenden Untersuchungen wurden allerdings gleich hohe Dosierungen von jeweils 50 mg/kg Körpergewicht verglichen.

Die in den vorliegenden Stichproben gefundenen unterschiedlichen Mittelwerte erbringen wegen des fehlenden statistischen Beleges nicht den Nachweis für eine unterschiedliche Wirkungsintensität von O-(β -Hydroxy-aethyl)-rutosid und Calciumdobesilat. Die zusammenfassende Wertung der vorliegenden Ergebnisse und der Literaturangaben von BOPP (3) sowie von LUND et al (61) führt zu der Vermutung, daß die Wirkungsintensität beider Substanzen stark dosisabhängig ist und daß das Ergebnis eines Vergleiches beider Substanzen weitgehend von den angewendeten Dosierungen abhängen muß.

Z u s a m m e n f a s s u n g

=====

Es wird über vergleichende tierexperimentelle Untersuchungen zur antiödematösen Wirkung von O-(β -Hydroxyäthyl)-rutoside (HR) und Calciumdobesilat (CD) berichtet. Beide Substanzen führen zu einer signifikanten Reduktion der Plasmainhibition des autologen, freien Vollhauttransplantates beim Meerschweinchen. Die postoperativ erhöhte Gefäßpermeabilität im Transplantatbett bei der autologen freien Hauttransplantation beim Meerschweinchen kann durch CD - ähnlich wie früher bereits für HR gezeigt - nicht völlig normalisiert werden. Beide Substanzen bewirken außerdem unter den gewählten Versuchsbedingungen keine Reduktion des akuten Rattenschwanzstauungsödems. Die vorliegenden Untersuchungen sind somit als Beweis für eine antiödematöse Wirkung von HR und CD im Tierversuch anzusehen, sie machen jedoch auch deutlich, daß diese Wirkung begrenzt ist. Für eine unterschiedliche Wirkungsintensität dieser Substanzen ließ sich kein statistischer Nachweis führen. Ein Vergleich der vorliegenden Ergebnisse mit Literaturangaben läßt es als wahrscheinlich erscheinen, daß die Wirkungsintensität beider Substanzen stark dosisabhängig ist.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

=====

1. Arturson, G.:

Effects of O-(β -Hydroxyethyl)-rutosides (HR) on the increased microvascular permeability in experimental skin burns.

Acta chir. scand. 138, 111-117 (1972).

2. Birch, J. and Branemark, P.I.:

The vascularization of a free full thickness skin graft.

I. A vital microscopic study.

Scand. J. plast. reconstr. Surg. 3: 1-10 (1969).

3. Bopp, J.:

Der Einfluß von Venoruton injectabile und von Kalciumdobesilat auf die Unterschenkelvolumen bei hydrostatischer Belastung bei Gesunden und bei Kranken mit venösen Abflußstörungen.

Inauguraldissertation Mainz 1974.

4. Bremer, G.:

Die Beeinflussung der venösen Insuffizienz mit Kalziumdobesilat.

Therapiewoche 22, 3536-3540 (1972).

5. Cappelli, B., G. Conti, L. Laszt & B. Mandi:

Action du facteur P sur les artères de l'embryon de poulet cultivées in vitro.

Angiologica 5, 28-40 (1968).

6. Cappelli, B., G. Conti, L. Laszt & B. Mandi:

Données histo-chimiques sur la paroi artérielle de l'embryon de poulet cultivée in vitro en présence du facteur P.

Angiologica 5, 41-48 (1968).

7. Cappelli-Gotzos, B. & G. Conti:
Effet de l'oxygène et de O-(3-hydroxyéthyl)-
rutoside (HR) sur l'artère mésentérique de
l'embryon de poulet explantée in vitro.
Experientia (Basel) 27, 191-192 (1971).
8. Cauwenberge, H. van & P. Franchimont:
Action du E6000 (Trihydroxyéthylrutoside) sur
divers tests d'inflammation expérimentale
réalisés chez le rat.
Arch. int. Pharmacodyn. 170, 74-80 (1967).
9. Cauwenberge, H. van & P. Franchimont:
Untersuchungen der antiphlogistischen Eigen-
schaften von Trihydroxyäthylrutosid.
Zbl. Phlebol. 7, 110-121 (1968).
10. Clemmensen, Th.:
The early circulation in split skin grafts.
Acta chir. scand. 124: 11-18 (1962).
11. Clemmensen, Th.:
The early circulation in split skin grafts.
Restoration of blood supply to split skin
autografts.
Acta chir. scand. 127: 1-8 (1964).
12. Clemmensen, Th.:
Experimental studies on the healing of free
skin autografts.
Dan. med. Bull. 14, Suppl. 2, 1-74 (1967).
13. Clemmensen, Th. & D.A. Ronhovde:
Restoration of the blood supply to human skin
autografts.
Scand. J. plast. rec. nstr. Surg. 2, 44-46 (1968).

14. Converse, J.M., D.L. Ballantyne, B.O. Rogers & A.P. Raisbeck:
Plasmatic circulation in skin grafts.
Transplant. Bull. 4, 154-156 (1957).
15. Converse, J.M., G.K. Uhlschmid & D.L. Ballantyne:
Plasmatic circulation in skin grafts. The phase of serum inhibition.
Plast. reconstr. Surg. 43, 495-499 (1969).
16. Courbat, P., J. Favre, R. Guerne & G. Uhlmann:
Contribution à l'étude d'un produit de β -hydroxy-éthylation du rutoside. Isolement et identification des constituants majeurs par chromatographie sur papier.
Helv. chim. Acta 49, 1203-1211 (1966).
17. Courbat, P., G. Uhlmann & R. Guerne:
Contribution à l'étude d'un produit de β -hydroxy-éthylation du rutoside. Identification des constituants majeurs par spectrophotométrie ultraviolette.
Helv. chim. Acta 49, 1420-1424 (1966).
18. Davis, J. St. and Traut, H.F.:
Origin and development of the blood supply of whole thickness skin grafts.
Ann. Surg. 82: 871-879 (1925).
19. Driban, N.:
Die Prüfung des Präparates 205 MB (Dexium^R) im gekreuzten Doppelblindversuch bei chronisch venöser Insuffizienz der unteren Gliedmaßen.
Therapiewoche 22, 2568-2575 (1972).
20. Entrican, J.H., J.G. Simpson & A.L. Stalker:
Bradykinin-induced endothelial injury and its reduction by trihydroxyethyl-rutoside.
Abstr. Meeting Brit. Microcirculation Soc. Northampton (1971).

21. Favre, M.:
The treatment of diabetic retinopathy and of recurrent hemorrhages of the vitreous body with calcium dobesilate.
Ophthalmologica (Basel) 161, 389-393 (1970).
22. Felix, W.:
Über den Einfluß von HR auf die Durchblutung bei akuter venöser Stauung.
Fortschr. Med. 86, 927-928 (1968).
23. Felix, W.:
Zum Mechanismus der antiödematösen Wirkung von O-(β -Hydroxyäthyl)-rutosiden.
Dtsch. med. J. 23, 403-405 (1972).
24. Fischer, H.:
Zur Messung von Schwellungszuständen der Unterschenkel mit Hilfe des Ultraschall-Impulsecho-Verfahrens.
Zbl. Phlebol. 7, 72-82 (1968).
25. Fischer, H. & U. Hensel:
Vergleichende Untersuchungen über die Wirksamkeit von Flavonoiden bei der venösen Insuffizienz des Unterschenkels.
III. Intern. Kongr. f. Phlebologie, Amerstam 1968.
26. Fischer, H.:
Der Einfluß venenaktiver Drogen auf das venöse Stauungsödem bzw. das postthrombotische Syndrom.
Arzneimittel-Forsch. 19, 298-300 (1969).
27. Fischer, H.:
Die medikamentöse innere Behandlung der venösen Insuffizienz.
Herz-Kreisl. 4, 215-219 (1972).

28. Foelsche, W.:
Bestimmungen der Kapillarresistenz zur Kontrolle einer medikamentösen Therapie bei Venen- und Kapillarerkrankungen.
Fortschr. Med. 86, 273-275 (1968).
29. Formanek, K. & H. Höller:
Über den Einfluß von Trioxyäthylrutin auf das experimentell erzeugte Ödem der Rattenpfote.
Wien. med. Wschr. 110, 697-699 (1960).
30. Freyler, H. & M. Haydn:
Gefäßabdichtung bei diabetischer Retinopathie durch O-Betahydroxyäethyl-Rutosid.
Klin. Mbl. Augenheilk. 160, 527-533 (1972).
31. Freyler, H. & W. Sehorst:
Die Behandlung der diabetischen Retinopathie mit Kalziumdobesilat.
Klin. Mbl. Augenheilk. (im Druck)
32. Gabka, J.:
Messung der antiödematösen Wirkung von O-(β -Hydroxyäethyl)-rutoside in der Kieferchirurgie.
Z. Therap. 9, 329-335 (1971).
33. Gerlach, E.:
Venoruton P 4 in der Frauenheilkunde.
Med. Klin. 61, 1463-1466 (1966).
34. Gerlach, E.:
Die Beeinflussung des varikösen Symptomenkomplexes durch Venoruton injectabile und Kompression unter Berücksichtigung von Kapillarresistenz und Kapillarpermeabilität.
Med. Mschr. 22, 414-421 (1968).

35. Gloor, M. und G. Ludwig:
Revascularisation of free full thickness
skin autografts.
Arch. Derm. Forsch. 246: 211-221 (1973).
36. Gloor, M.:
Blood supply in full thickness skin auto-
grafts months after surgery.
Arch. Derm. Forsch. (im Druck).
37. Gloor, M. & H. Fischer:
Grundlagen für die Therapie mit einem Flavonoid.
Fortschr. Med. 89, 1024-1027 (1971).
38. Gloor, M., M. Scharsich, H.C. Friederich
& B. Steinbach:
Über die Bedeutung der Liegezeit des Druckver-
bandes für das Ergebnis der autologen freien
Vollhauttransplantation. Experimentelle Unter-
suchungen am Meerschweinchen.
Derm. Mschr. 158, 190-198 (1972).
39. Gloor, M:
Über den Einfluß gefäßwirksamer Pharmaka auf
das autologe freie Vollhauttransplantat.
1. Mitteilung: Wirkung auf die Plasmainhibition.
Arzneimittel-Forsch. 23, 1696-1698 (1973).
40. Gigon, A. & H. Ludwig:
Pathogenese und Therapie der Oedeme.
Benno Schwabe, Verlag, Basel-Stuttgart 1961.
41. Gross und Schölmerich:
Lehrbuch der Inneren Medizin
3. Aufl. 1973
42. Haid - Fischer:
Venen-Fibel.
Thieme Stuttgart 1967.

43. Haller, A. and R.E. Billingham:
Studies of the origin of the vasculature in
free skin grafts.

44. Hammersen, F. & E. Möhring:
Der Feinbau der Endstrombahn beim Dextran-
Ödem und deren Beeinflussung durch HR.
Fortschr. Med. 86, 925-928 (1968).

45. Hammersen, F. & E. Möhring:
Das Dextran-Ödem der Ratte als morphologisches
Modell zur Prüfung gefäßaktiver Pharmaka.
Dtsch. med. J. 21, 427-478 (1970).

46. Hammersen, F. & E. Möhring:
Zum Feinbau enzymatisch bedingter Endothel-
und Erythrozytenveränderungen (Phospholipase-
Ödem) und deren Beeinflussung durch HR.
Dtsch. med. J. 23, 406-409 (1972).

47. Harper, K.H.:
Der Einfluß von parenteral verabreichten
Trihydroxyäthylrutosid auf die Kapillar-
resistenz.
Arzneimittel-Forsch. 16, 1556 (1966).

48. Hegglin, R.:
Differentialdiagnose innerer Krankheiten
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart

49. Heynen, U.:
Faktor P-Zyma hemmt die erhöhte Kapillar-
permeabilität.
Z. Allgemeinmed. 45, 1048-1052 (1969).

50. Kappert, A.:
Klinische Untersuchungen über die Schwanger-
schaftsvarikose.
Zbl. Phlebol. 8, 81-91 (1969).

51. Kellett, N.D. & J.C. Pennington:
Effect of calcium dobesilate on capillary permeability and fragility in the guinea pig.
Dep. of Printing, Huntington Research Centre, Huntington, England.
52. Kikuchi, I. & M. Omori:
Demonstration of leaking vessels under skin grafts.
Plast. reconstr. Surg. 45, 66-69 (1970).
53. Klemm, J.:
Veränderungen der terminalen Strombahn unter der Einwirkung ionisierender Strahlen mit und ohne Tri-(hydroxyäthyl)-rutosid (THR).
Fortschr. Med. 85, 281-284 (1967).
54. Klemm, J.:
Veränderungen der Endstrombahn durch ionisierende Strahlen und die Schutzwirkung von Tri (hydroxyäthyl)-rutosid.
Zbl. Phlebol. 7, 89-92 (1968).
55. Klemm, J.:
Mikrozirkulation der Haut und ionisierende Strahlen.
Arch. klin. exp. Derm. 237, 377-381 (1970).
56. Klemm, J. & H. Ludwig:
Xenon clearance bei venös gestauten Extremitäten und der Einfluß von O-(β -Hydroxyäthyl)-rutosid.
In: Diagnostik mit Isotopen bei arteriellen und venösen Durchblutungsstörungen der Extremitäten von E. Zeitler, Verlag Huber, Bern 162-165 (1973).
57. Kryspin, J., Z. Harantová, B. Safránková, J. Skála & J. Ruzieková:
Physical chemical changes in human skin grafts during the first 24 hours after transplantation.
Folia biol. (Praha) 7, 349-352 (1961).

58. Letterer, E.:
Allgemeine Pathologie. S. 514-519
Georg Thieme Verlag; Stuttgart 1959
59. Ljungquist, A. and Almgard, L.E.:
The vascular reaction in the free skin allo-
and autografts.
A stereomicroangiographic and histologic
study in the rabbit.
Acta path. microbiol. scand. 68: 553-562
(1968).
60. Lorenz, A.:
Die ödemhemmende Wirkung von Doxium^R bei
chronischer Veneninsuffizienz.
Boll. Med. 8, 2009-2010 (1971).
61. Lund, F., B. Fagrell, J. Kunichi &
P.O. Glenne:
The effect of O-(β -Hydroxyethyl)-Rutoside
in postischaemic and stasis oedema of the
rat tail.
3rd. Internat. Congr. of Phlebol. Amsterdam 1968.
62. Marckmann, A.:
Autologous skin grafts in the rat. Vital
microscopic studies of the microcirculation.
Angiology 17: 475-482 (1966).
63. Marckmann, A.:
Biology of skin autografts.
Dan. med. Bull. 14: 135-137 (1967).
64. Marckmann, A.:
Autologous skin grafts in the rat. Biochemical
analysis of mucopolysaccharides and hydroxy-
proline.
Proc. Soc. exp. Bio. (N.Y.) 794-798 (1965).

65. Martini, G.A. und W. Dölle:
Mététier-Syndrom
Polyadenomatosis des Magens mit Eiweißverlust in den Magen-Darm-Kanal.
Dtsch. med. Wschr. 86 (1961) 2524.
66. Martini, G.A., Strohmeyer und P. Büniger:
Exsudative Enteropathie ("essentielle Hypoproteinämie") mit rezidivierender Gelbsucht und Verkalkungen im Bauchraum.
Dtsch. med. Wschr. 85, 586 (1960).
67. McEwan, A.J., C.S. McArdle & J. McA. Ledingham:
Oxygenation of leg tissue in patients with varicose veins and venous insufficiency symptoms and the effect of treatment with hydroxyethyl-rutosides.
Oxygen Supply, Verlag Urban und Schwarzenberg, München-Berlin-Wien (1973).
68. Miry Mir, L.:
The problem of pigmentation in the cutaneous grafts.
Brit. J. plast. Surg. 14: 303-307 (1961).
69. Müller, G., W. Dihlmann & H.-J. Fernholz:
Der Einfluß von O-(β -Hydroxyäthyl)-rutosid auf die lokale Strahlenschädigung und auf die Regenerationsfähigkeit des Gewebes im Tierversuch.
Strahlentherapie 145, 68-75 (1973).
70. Niebes, P. & L. Laszt:
Recherches sur l'activité des enzymes dans le métabolisme des mucopolysaccharides des veines saphènes humaines saines ou variqueuses.
Angiologica 8, 7-16 (1971).
71. Parrot, J.-L. & P. Canu:
Les facteurs qui élèvent la résistance des capillaires.
Arch. int. Pharmacodyn. 152, 234-248 (1964).

72. Paterson, R.A. & H. Heath:
The effect of hydroxaethyl substituted
Rutosides on the β' -Iminodipropionitrile
induced retinopathy in the rat.
Brit. J. exp. Path. 49, 283-287 (1968).
73. Peer, L.E.:
Cell survival theory versus replacement
theory.
Plast. reconstr. Surg. 16: 161-168 (1955).
74. Psillakis, J.M., F.B. Jorge de, R. Villardo,
A.B. Jorge de, M. Martins & V. Spina:
Alteracoes da composic o hidroelectrica em
autoenxertos de pele.
Estudo experimental. Rev. Hosp. Clin. Fac.
Med. S. Aulo 24, 273-276 (1965).
75. R zgov , L., K. Roztocil, J. Halov  &
A. Fischer:
The effect of O-(β -Hydroxyethyl)-rutosides
(HR) on peripheral blood vessels of the lower
extremities in idiopathic oedema.
Europ. J. clin. Pharmacol. 3, 247-251 (1971).
76. Risch, L. & J.C. Rodriguez:
Effect of O-(β -hydroxyethyl)-rutosides on oedema
in chronic venous insufficiency of the lower
limb.
Angiologica 9, 62-66 (1972).
77. Sachs, L.:
Statistische Auswertungsmethoden.
Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York (1968).
78. Schneider - Fischer:
Die chronisch-ven se Insuffizienz

79. Schwertenleib, F.E.:
Beitrag zur Therapie der diabetischen
Retinopathie.
Ther. Umsch. 29, 204-206 (1972).
80. Sévin, R. & J.F. Cuendet:
Kalziumdobesilat bei diabetischer Netzhaut-
erkrankung.
Ophthalmologica (Basel) 159, 126-135 (1969).
81. Sévin, R. & J.F. Cuendet:
The action of calcium dobesilate on capillary
permeability in diabetics.
Ophthalmologica (Basel) 162, 33-40 (1971).
82. Sigg, K.:
Varizen, Ulcus cruris und Thrombosen.
Springer Berlin; 1962
83. Smahel, J.:
The revascularization of a free skin autograft.
Acta chir. plast. (Praha) 9: 76-77 (1967).
84. Smahel, J.:
The problem of revascularization of free skin
autografts.
Acta chir. plast. (Praha) 11: 78-84 (1969).
85. Smahel, J. and Ganzoni, N.:
Contribution to the origin of vasculature in
free skin autografts.
Brit. J. plast. Surg. 23: 322-325 (1970).
86. Smahel, J.:
Free skin transplantation on a prepared bed.
Brit. J. plast. Surg. 24: 129-132 (1971).

87. Smahel, J.:
Biology of the stage of plasmatic inhibition
Brit. J. plast. Surg. 24, 140-143 (1971).
88. Stockhammer, J.:
Versuch mit Kalziumdobesilat als Venotropikum im Schwangerschaftsverlauf.
Publ. med. ticin. 5, 67-68 (1972).
89. Strong, R.P.:
Diagnosis Prevention and treatment of tropical diseases.
Philadelphia 1942.
90. Tasaki, I.:
Mechanisms in the delayed and prolonged vascular permeability changes in inflammation.
II. Topography of the leaking vessels after thermal injury and the site of action of burns permeability factors.
Kumamoto Med. J. 21, 13-27 (1968).
91. Wild, Cl. & J. Fasel:
Influence d'un flavonoïde sur la résistance capillaire dans la cirrhose hépatique.
Praxis 56, 698-699 (1967).
92. Wissmer, B.:
Etude expérimentale et documents cliniques concernant l'action du trihydroxyéthylrutoside dans la maladie hémorroïdaire.
Gastroenterologia 101, 239-246 (1964).
93. Zuckert, D.:
Beitrag zur medikamentösen Behandlung post-traumatischer Schwellungszustände in der ambulanten Unfallchirurgie.
Fortschr. Med. 89, 129-130 (1971).

Herrn Prof. Dr. H.C. Friederich möchte ich für die freundliche Überlassung des Themas danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. habil. M. Gloor für seine wertvollen Anregungen und seine Unterstützung bei der Durchführung und Abfassung dieser Arbeit.

Ferner danke ich Herrn K. Preis und Herrn K. Rupprecht für die unermüdliche technische Hilfe, ohne die mir die Ausführung der Versuche nicht möglich gewesen wäre.

Bei Frau Schneider bedanke ich mich für die freundliche Unterstützung bei der Ausstattung der Arbeit mit Bildmaterial.

L e b e n s l a u f

=====

Am 22. Mai 1947 wurde ich als Sohn des Textilingenieurs Helmut Rother und seiner Ehefrau Inger, geb. Welding, in Mönchengladbach geboren.

Ich besuchte die Grundschule in Mönchengladbach von 1954 bis 1958.

Im Frühjahr 1958 bestand ich die Aufnahmeprüfung am Stiftischen Humanistischen Gymnasium zu Mönchengladbach, wo ich im Herbst 1966 die Reifeprüfung ablegte.

Vom Frühjahr 1967 bis 1968 leistete ich den Wehrdienst bei der Bundesluftwaffe ab.

Im April 1968 begann ich ein naturwissenschaftliches Studium an der Philipps-Universität in Marburg an der Lahn. Nach 2 Semestern wechselte ich nach bestandener Aufnahmeprüfung zum Studium der Zahnheilkunde über. 1970 legte ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung, 1971 die zahnärztliche Vorprüfung ab und bestand im August 1974 das Staatsexamen.

Während der letzten 2 Jahre war ich mit meiner Doktorarbeit beschäftigt.

Meine akademischen Lehrer an der Philipps-Universität Marburg an der Lahn waren die Professoren und Dozenten:

Amon, Bernhardt, Castenholz, Dehnicke,
Dimroth, Hennis, Hering, Heuser (†), Janke,
Karlson, Koecke, Koch, Niemeyer, Petry,
Pfütz, Riecken, Rohen, Rupec, Rosemann,
Schiff, Schmid, Schmidt, Schmitz-Moormann,
Schnell, Walcher.

